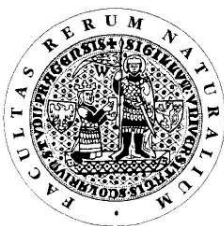


UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Klinická a toxikologická analýza



Zuzana Hampejsová

SYNTÉZA FENANTHRIDINŮ POMOCÍ ŠTĚPENÍ
C-C VAZEB

Synthesis of phenanthridines through the C-C bond cleavage

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce: Prof. RNDr. Martin Kotora, CSc.

Praha 2012

Tato bakalářská práce vznikla v souvislosti s řešením výzkumného záměru MSM0021620857 a grantu GAČR 207/11/0587.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

Jsem si vědoma toho, že případné využití výsledků, získaných v této práci, mimo Univerzitu Karlovu v Praze je možné pouze po písemném souhlasu této univerzity.

V Praze dne 24. května 2012.

Obsah

1. Úvod	4
2. Teoretický úvod	5
2.1 [2+2+2]-Cyklotrimerizace alkynů s nitrily	5
2.2 Reakce bifenylenů s alkyny	11
2.3 Reakce bifenylenů s nitrily	12
3. Cíl práce	13
4. Diskuze a výsledky	14
5. Experimentální část	18
6. Shrnutí	24
7. Literatura	25
8. Seznam použitých zkratk	27
9. Poděkování	28

1. Úvod

Cílem této práce je prozkoumat doposud nestudované reakce související se štěpením C-C vazeb v pnutých kruhových systémech vycházejících z již prostudované cyklotrimerizace alkynů s nitrily. Největší důraz je v této práci kladen na reaktivitu bifenylenového systému. V tomto ohledu budou testovány katalytické komplexy na bázi rhodia, schopné štěpení C-C vazeb. Dále bude studována reaktivita metalacyklických meziproduktů s nitrily vedoucí ke vzniku pyridinových kruhů.

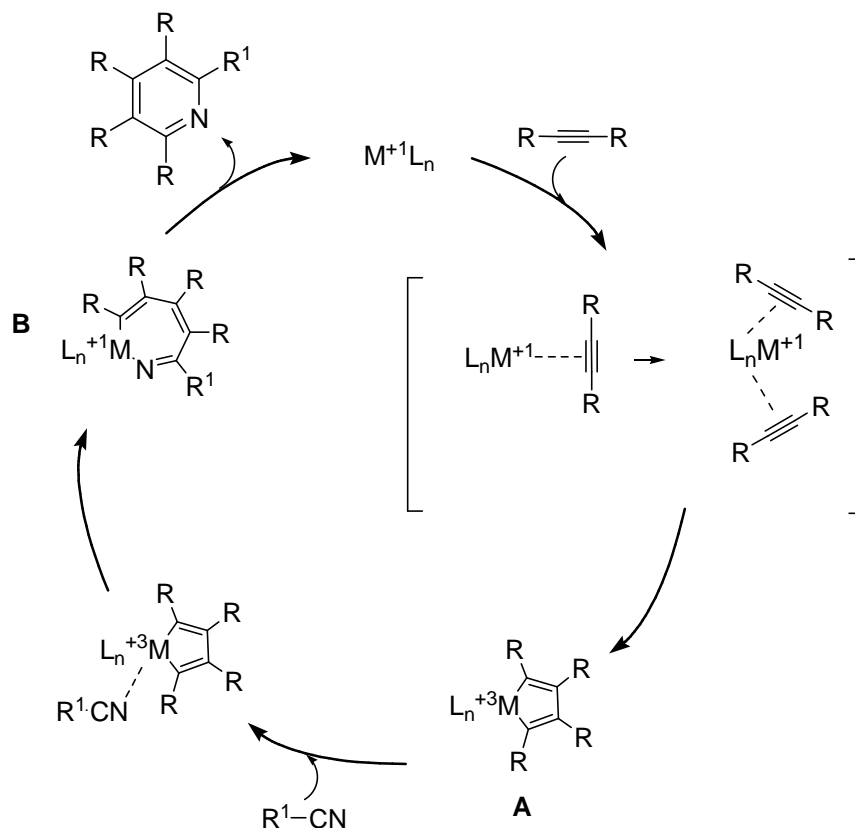
2. Teoretický úvod

2.1 [2+2+2]-Cyklotrimerizace alkynů s nitrily

Cyklotrimerizace je reakce, při které spolu reagují tři alkyny za vzniku aromatického kruhu. K reakci by nedocházelo bez použití kovových katalyzátorů (komplexů přechodného kovu $M^{+1}L_n$). Při cyklotrimerizaci s nitrilem je jeden z alkynů nahrazen nitrilem a produktem této reakce je sloučenina s pyridinovým kruhem (schéma 2.1.).

V první fázi je nejpravděpodobnějším průběhem reakce postupné navázání alkynů na centrální atom kovu katalyzátoru za vzniku komplexů alkyn-kov a bis-alkyn-kov. Poté dojde k přesunu elektronových párů (k oxidativní dimerizaci) za vzniku metalacyklopentadienu **A**. V druhé fázi je trojná vazba uhlík-dusík nitrilu koordinována k atomu centrálnímu kovu a posléze vmezeřena do vazby uhlík-kov za vzniku azametalacykloheptatrienu **B**. V poslední fázi dochází k redukční eliminaci za vzniku pyridinu a tím k obnovení katalyzátoru, který poté opět vstupuje do katalytického cyklu.

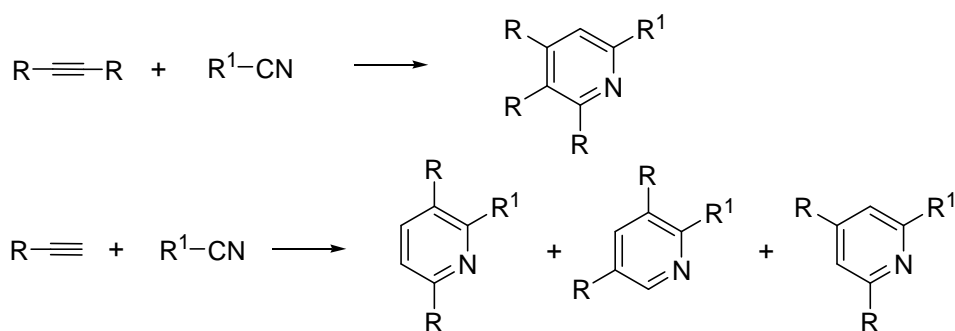
Schéma 2.1. Reakční mechanismus cyklotrimerizační reakce alkynů s nitrily.



Reakčním krokem určujícím rychlost reakce je vytvoření azametalacykloheptatrienu. Tento krok lze ovlivnit změnou koncentrace nitrilu. Přidáním nadbytku nitrilu do směsi se sníží možnost alkynové trimerizace, avšak nadbytek nitrilu neovlivní množství vznikajícího pyridinu.¹

Složení produktů vždy záleží na symetrii alkynů vstupujících do reakce. Při použití symetrických alkynů vzniká pouze jeden produkt. Avšak ve chvíli, kdy do reakce vstupují nesymetrické alkyny, dochází ke vzniku více regioizomerů neboli ke vzniku různě substituovaných metalacyklopentadienů (schéma 2.2.).

Schéma 2.2. Tvorba regioizomerů při cyklotrimerizaci alkynů s nitrily.



Katalyzátory

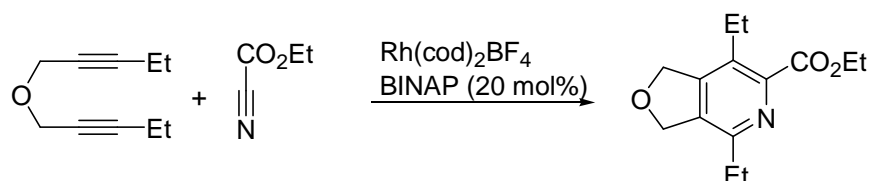
Jako katalyzátorů lze k selektivní cyklotrimerizaci alkynů s nitrily použít mnoha komplexů přechodných kovů. Nejvíce se užívají komplexy kobaltu, dále je možné užívat komplexy rhodia, železa, ruthenia, niklu, tantalu či platiny.

Katalyzátory na bázi kobaltu jsou nejužívanějšími zejména díky své reaktivitě a stabilitě, poměru jejich efektivity a ceny a v neposlední řadě díky značné toleranci vůči různým funkčním skupinám. Mezi nejčastěji užívané kobaltové katalyzátory patří komerčně dostupný Vollhardtův katalyzátor² $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Ten je schopen katalyzovat cyklotrimerizační reakce alkynů za různých podmínek, např. při světelném záření při 0-25 °C, při mikrovlnném záření a v různých rozpouštědlech. Dalšími často užívanými katalyzátory jsou jeho analogy, mezi něž patří $\text{CpCo}(\text{cod})$,³ a vysoce reaktivní, avšak nestabilní tzv. Jonasův katalyzátor $\text{CpCo}(\text{CH}_2=\text{CH}_2)_2$.⁴

Jako další katalyzátory je možné použít ty, které jsou založeny na rhodiu.⁵ Rhodiové katalyzátory se užívají zejména ke katalýze za zvýšené teploty. Mají nižší katalytickou aktivitu než kobaltové katalyzátory. Důvodem je tvorba velkého množství vedlejších arenových produktů.

Jedním z nejužívanějších katalyzátorů této skupiny je $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4/\text{BINAP}$. Jeho pomocí lze katalyzovat chemo-, stereo- i enantioselektivní cyklotrimerizaci alkynů s různými nitrily (schéma 2.3.).⁵ Dále je velmi účinný při katalýze alkynů s isokyanáty, malonitrily, isothiokyanáty či disulfidy vedoucí ke vzniku různě substituovaných heterocyklů. Zvýšení aktivity těchto katalyzátorů lze docílit přidáním běžných fosfanových ligandů (dppe, dppf, dppb atd.).

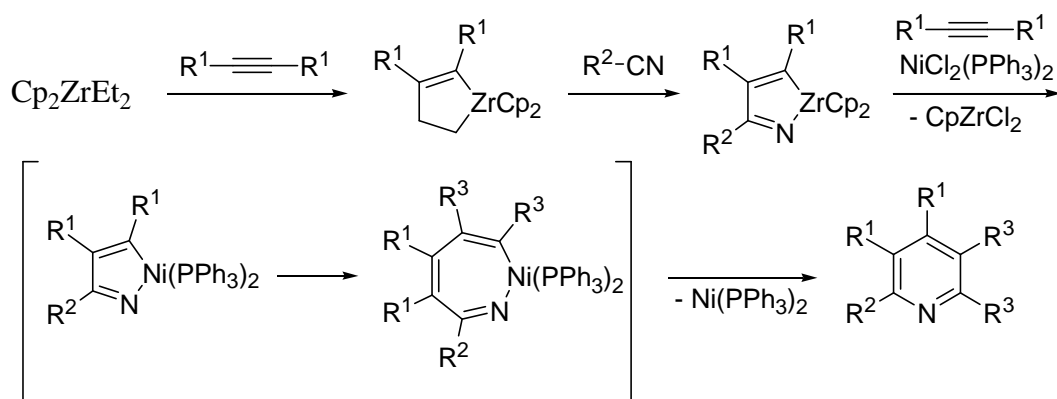
Schéma 2.3. Cykloadice 1,6-diynu s malonitrilem.



Mezi méně obvyklé katalyzátory, ale poslední dobou často používané, patří rutheniové komplexy. Ty velmi efektivně katalyzují převážně reakce nitrilů s 1,6- a 1,7-diyny za mírných reakčních podmínek.⁶ Karbenové komplexy niklu se používají k cykloadici alkynů s inaktivovanými nitrily za pokojové teploty.⁷

Při tvorbě více substituovaných pyridinových cyklů je možné užít stechiometrické procesy založené na sloučeninách přechodných kovů, jako jsou zirkonium či titan. Při použití komplexu obsahujícího zirkonium v cyklotrimerizaci alkynů s nitrilem dochází v reakci ke vzniku azazirkonacyklopentadienu. Ten poté vstupuje do reakce se stechiometrickým množstvím $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ za vzniku nikelacyklopentadienu, který reaguje s druhým alkynem a dochází ke vzniku pyridinu⁸ (schéma 2.4.). Další metodou podobného typu je proces založený na použití sloučenin titanu, které jsou oproti Zr schopny reagovat s reaktanty obsahujícími esterovou skupinu.⁹

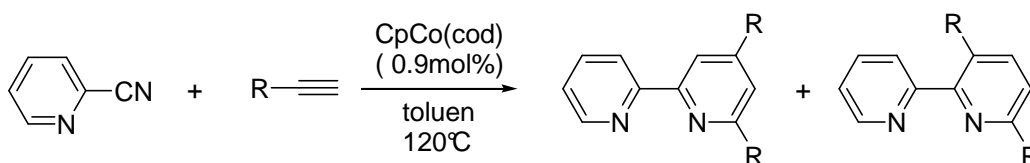
Schéma 2.4. Reakční mechanismus tvorby pyridinu za katalýzy Zr/Ni komplexů.



Syntéza pyridinů a bipyridinů

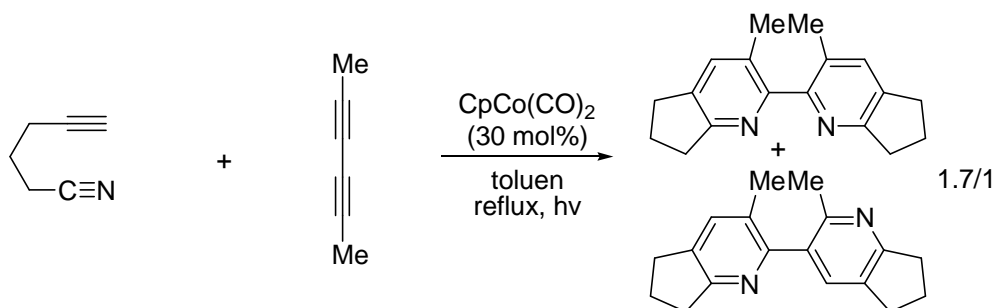
Cyklotrimerizaci alkynů s nitrily lze použít i k syntéze polypyridinových sloučenin. Jedna z prvních reakcí tohoto typu byla provedena Boennemannem a kol. (schéma 2.5.). Jednalo se o cyklotrimerizaci 2-kyanopyridinu s ethynem za katalýzy CpCo(cod) vedoucí ke vzniku 2,2'-bipyridinu. Došlo ke vzniku směsi 3,6- a 4,6-disubstituovaných 2,2'-bipyridinů.¹⁰

Schéma 2.5. Cyklotrimerizace 2-kyanopyridinu s alkyny.



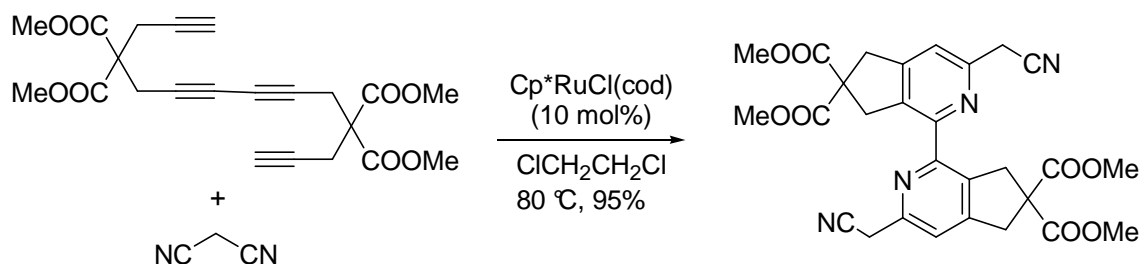
Dalším příkladem syntézy bipyridinů je cyklotrimerizace 5-hexynnitrlu s 1,4-substituovanými 1,3-butadieny. Reakce probíhá za světelného záření a za katalýzy pomocí CpCo(CO)_2 . Opět dochází selektivně k tvorbě 2,2'-bipyridinu a 2,3'-bipyridinu v různých poměrech. Tento typ cyklotrimerizace byl objeven skupinou vedenou Saá (schéma 2.6.).¹¹

Schéma 2.6. Cyklotrimerizace 5-ynnitrlu se 2,4-hexadiynem.



V neposlední řadě je třeba jmenovat syntézu bipyridinových sloučenin prováděnou v kolektivech Saá¹² a Itoh.¹³ Druhá jmenovaná se zabývala cyklotrimerizací α,ω -diynů s nitrily. Reakce byla prováděna za katalýzy $\text{Cp}^*\text{RuCl(cod)}$. Důvodem použití rutheniového katalyzátoru byly podmínky reakce, jako např. nižší reakční teplota, menší množství použitého katalyzátoru a různorodost funkčních skupin v diynech a nitrilech. Navíc bylo skupinou Itoh a kol. objeveno, že cyklotrimerizací 1,6,8,12-tetradekatetraynů s nitrily dochází ke vzniku bipyridinů v jednom kroku (schéma 2.7.). Tento typ cyklotrimerizace se stal standardním postupem při syntéze bipyridinů.

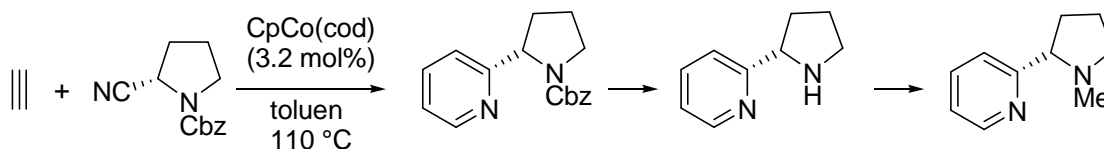
Schéma 2.7. Cyklotrimerizace 1,6,8,12-tetradekatetraynu s nitrilem.



Použití cyklotrimerizace při syntéze přírodních látek

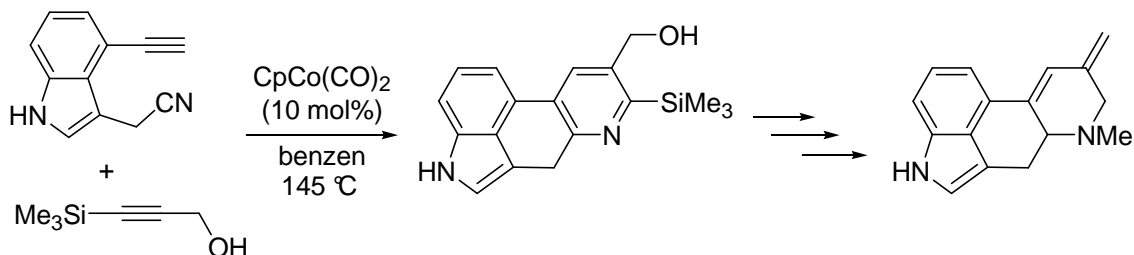
Sloučeniny s pyridinovým kruhem se v přírodě vyskytují hned v několika skupinách. Nejznámější jsou látky patřící do třídy alkaloidů. Významným zástupcem této skupiny je nikotin. Syntézou 2-nikotinu, jedním ze stereoizomerů nikotinu, se zabýval Chelucci a kol. (schéma 2.8.).¹⁴ Jednalo se o cyklotrimerizaci ethynu s chirálním nitrilem (2*S*)-2-kyanopyrrolidinem, připraveným z L-prolinu za katalýzy CpCo(cod) a standardních teplotních podmínek. Reakce vede ke vzniku chirálního 2-(2-pyrrolidiny)pyridinu z 80 %. Tato reakce je následována odstraněním chirální skupiny Cbz (benzyloxykarbonyl) a vznikem 2-nornikotinu. Následnou methylovací za běžných podmínek vzniká (2*S*)-2-nikotin.

Schéma 2.8. Syntéza 2-nikotinu.



Další látkou patřící do skupiny alkaloidů je lysergin. K jeho získání byla použita intermolekulární cyklotrimerizace alkynnitrilu obsahující indolovou kostru s alkynem katalyzovaná CpCo(CO)₂ (schéma 2.9.).¹⁵ Produktem reakce byla tetracyckická sloučenina s námelovou kostrou, z níž vzniká lysergin.

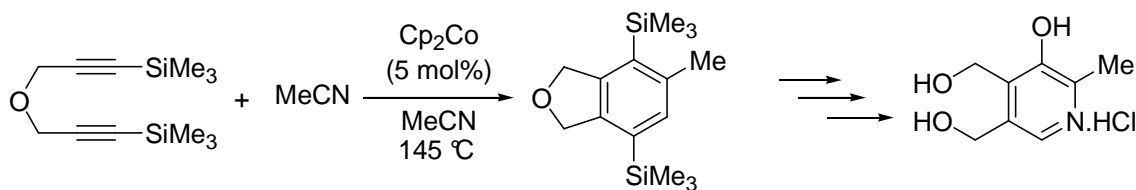
Schéma 2.9. Syntéza lyserginu za využití intermolekulární cyklotrimerizace.



Jednou z prvních syntetických aplikací cyklotrimerizace alkynů s nitrily byla syntéza pyridoxinu, vitaminu B6. Byla provedena skupinami Schleicha¹⁶ a Vollhardta.¹⁷ Principem syntézy užitým v obou případech byla kocyklotrimerizace diynů s nitrily.

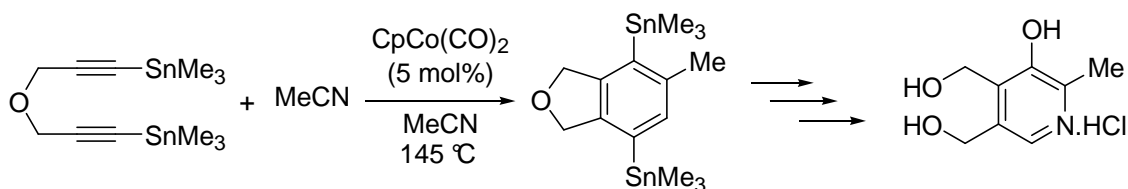
Schleichova syntéza začíná reakcí bis(trimethylsilyl)propargyletheru s acetonitrilem za užití katalyzátoru Cp_2Co . Vznikla bistrimethylsilylovaná sloučenina s 1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridinovým skeletem. Následnou transformací funkčních skupin byl získán pyridoxin hydrochlorid, neboli vitamin B6 (schéma 2.10.).

Schéma 2.10. Syntéza vitaminu B6 (Schleich).



Vollhardtův postup využívá k syntéze bis(trimethylstannyl)propargyletheru a katalyzátoru $\text{CpCo}(\text{CO})_2$. Produktem této reakce je bistrimethylstanylovaná sloučenina s 1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridinovým skeletem a následnou manipulací jejích funkčních skupin byl připraven hydrochlorid vitaminu B6 (schéma 2.11.).

Schéma 2.11. Syntéza vitaminu B6 (Vollhardt).



2.2 Reakce bifenylenů s alkyny

Dalším použitím principu cyklotrimerizace dochází v reakci bifenylenů či polyfenylenů s alkyny (schéma 2.2.1.).¹⁸ V tomto typu reakce dochází k aktivaci C-C vazby v bifenylenu pomocí kovového katalyzátoru. Jako katalyzátory se užívají komplexy přechodných kovů jako jsou nikl¹⁹, iridium²⁰ a rhodium.²¹

V prvním kroku reakce dojde k rozštěpení uhlíkové vazby v bifenylenu a vzniku metaladibenzocyklopentadienu **C**. V druhé fázi je kovem přitažen alkyň a dojde k vmezeření atomů trojné vazby alkynu do vazby uhlík-kov. V poslední fázi dochází k reduktivní eliminaci, vzniku 9,10-substituovaného fenantrenu **D** a tím také dochází k obnovení katalyzátoru, který poté opět vstupuje do katalytického cyklu.²² Jako příklad této reakce lze uvést reakci bifenylenů s 1-fenyl-prop-1-ynem katalyzovanou iridiovým komplexem (schéma 2.2.2.).⁶

Schéma 2.2.1. Reakční mechanismus cyklotrimerizace bifenylenů s nitrily.

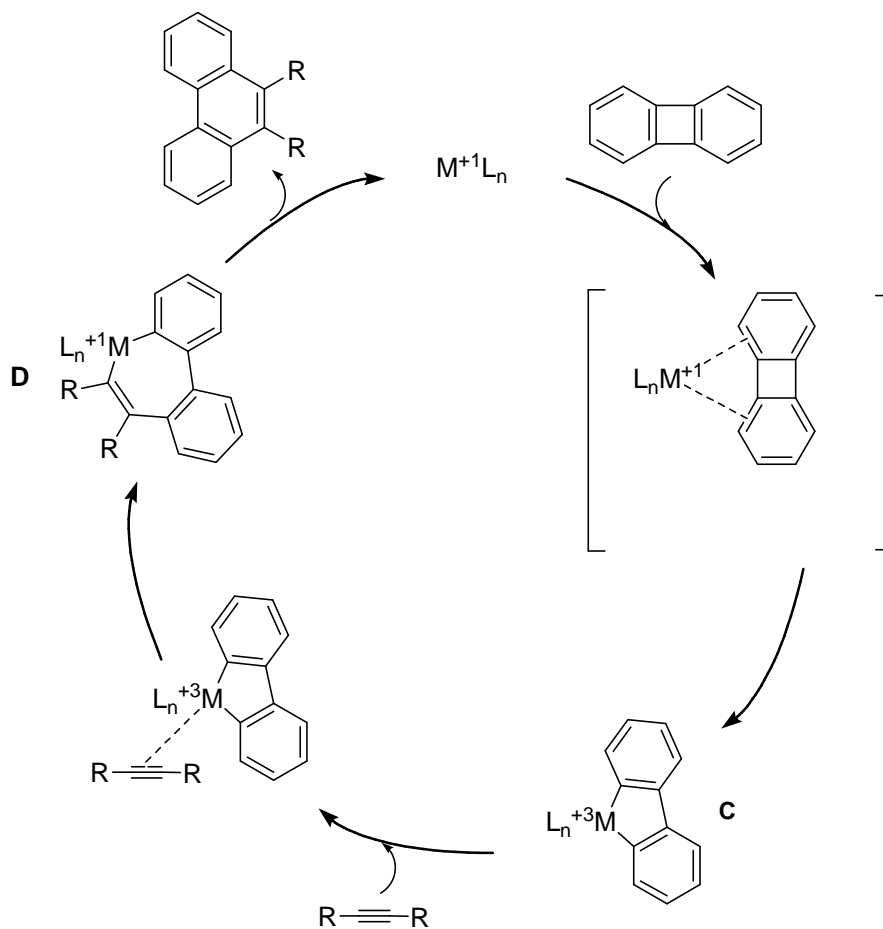
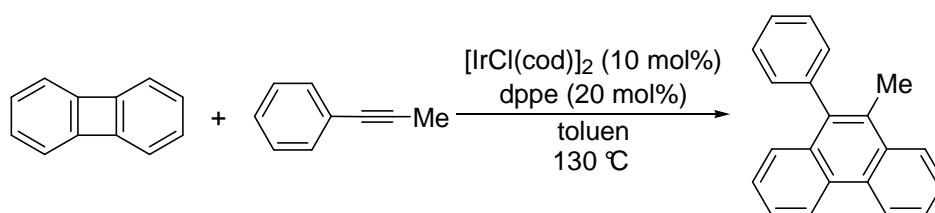


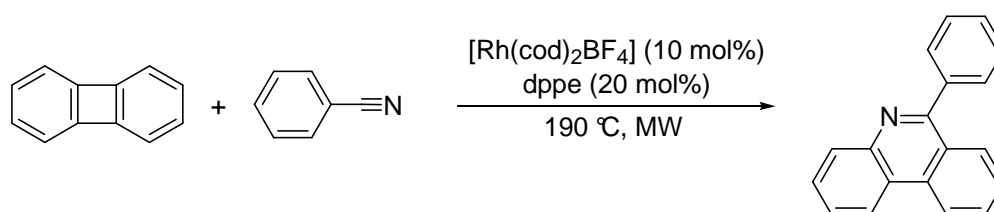
Schéma 2.2.2. Cyklotrimerizace bifenylenů s 1-fenyl-prop-1-ynem.



2.3 Reakce bifenylenů s nitrily

Reakce bifenylenů s nitrily by měla fungovat na stejném principu jako jejich reakce s alkyny. Zatím však nedošlo k publikaci těchto reakcí. Byl proveden pouze omezený počet reakcí vedoucích ke vzniku fenanthridinů.¹⁸ Příkladem lze uvést reakci bifenylenů s benzonitrilem (schéma 2.3.1.).

Schéma 2.3.1. Cyklotrimerizace bifenylenů s benzonitrilem.



3. Cíl práce

1. Ověřit předpoklad, že reakce bifenylenů s nitrily fungují na stejném principu jako reakce bifenylenů s alkyny.
2. Najít nový účinnější katalytický systém pro reakce bifenylenů s nitrily.
3. Ověřit rozsah reakce bifenylenů s různě substituovanými nitrily vedoucí ke vzniku substituovaných fenanthridinů.

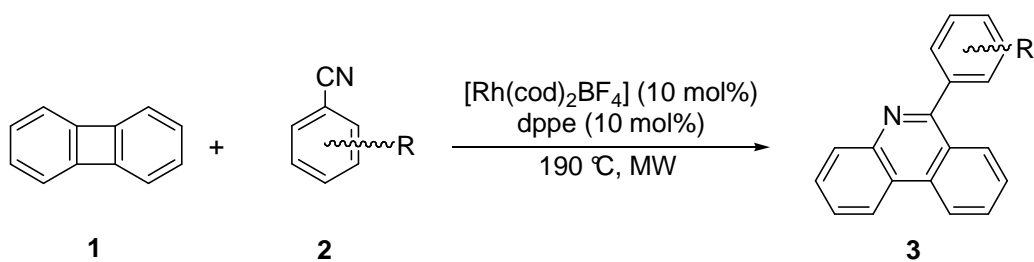
4. Diskuze a výsledky

Vhodné reakční podmínky pro reakci bifenylenů s nitrily na fenanthridiny byly studovány v rámci předešlého projektu. V počáteční fázi byl zkoušen katalytický systém složený z $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ v kombinaci s dppe při teplotách v rozmezí 190–200 °C, který poskytoval rozumné výtěžky očekávaných fenanthridinů. Jeho nevýhodou, kromě uvedené vysoké reakční teploty, bylo také poměrně vysoké množství použitého katalyzátoru, které činilo 20 mol%. V další fázi bylo zjištěno, že reakce probíhají s vyššími výtěžky za použití kationového komplexu $[\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4]$ (10 mol%) a dppe (20 mol%) pod vlivem mikrovlnného záření.¹⁶

V mé práci byly posledně jmenované podmínky trochu pozměněny a to snížením množství dppe (10 mol%). Postupně byly provedeny reakce různě substituovaných benzonitrilů s bifenylenem (tabulka 1). Reakce proběhly dle schématu 4.1. Nejdříve byly provedeny reakce s nitrily, které měly v *para* poloze elektron-donorové skupiny jako MeO a Me. Reakce s 4-methoxybenzonitrilem poskytla po izolaci odpovídající fenanthridin **3a** v poměrně malém výtěžku 19 % (vstup 1). V případě alkylovaného benzonitrilu, 4-methylbenzonitrilu, byl získán výtěžek očekávaného produktu o něco vyšší. Fenanthridin **3b** byl izolován ve výtěžku 34 % (vstupy 2). Dalšími nitrily užitými k této reakci byly benzonitrily mající v *para* poloze elektron-akceptorové skupiny Br, Cl, CF₃ a COOMe. Nejdříve byly provedeny reakce s halogenovanými benzonitrily. Prvním byl 4-brombenzonitril, avšak reakce s bifenylenem nevedla ke vzniku kýženého produktu **3c** (vstup 3). Další volbou byl 4-chlorbenzonitril, jehož reakce již vedla po izolaci k získání fenanthridinu **3d** ve výtěžku 40 % (vstup 4). Další zkoušenou reakcí byla reakce s 4-trifluormethylbenzonitrilem, která vedla k podstatně vyššímu 73 % výtěžku produktu **3e** (vstup 5). Dalším použitým nitrilem byl methylester kyseliny 4-kyanobenzoové. Touto reakcí bylo izolováno 70 % příslušného fenanthridinu **3f** (vstup 6).

Dále byly provedeny reakce s *ortho* a *meta* chlorovanými benzonitrily. Byla provedena reakce s 2-chlorbenzonitrilem, změna polohy *para* na *ortho*, však neměla vliv na zvýšení výtěžku reakce. Reakce naopak vůbec neposkytla kýžený fenanthridin **3g** (vstup 7). Dalším benzonitrilem, s nímž byla reakce provedena, byl 3-chlorbenzonitril. Reakce překvapivě poskytla fenanthridin **3h** ve výtěžku 62 % (vstup 8).

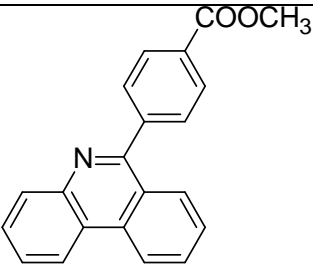
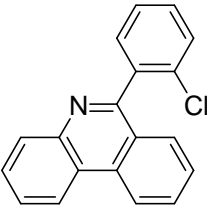
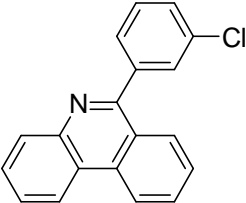
Schéma 4.1.



Tabulka 1. Reakce bifenylenů se substituovanými benzonitrily.

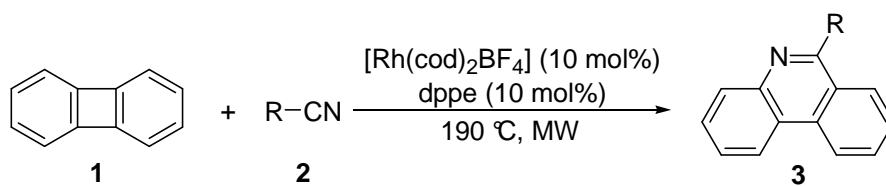
Vstup	R	Produkt	3	Výtěžek (%)
1	4-MeO		3a	19
2	4-Me		3b	34
3	4-Br		3c	-
4	4-Cl		3d	40
5	4-CF ₃		3e	73

Tabulka 1. Pokračování.

Vstup	R	Produkt	3	Výtěžek (%)
6	4-COOMe		3f	70
7	2-Cl		3g	-
8	3-Cl		3h	62

Po vyzkoušení reakcí se substituovanými benzonitrily jsem se zaměřila na rozšíření platnosti reakce bifenylenů za použití jiných cyklických nitrilů (tabulka 2). Reakce probíhaly dle schématu 4.2. Byly provedeny reakce s nitrily s aromatickým kruhem obsahujícím heteroatom jako 2-furankarbonitril, 2-thiofenkarbonitril, 3-thiofenkarbonitril. Reakce bifenylenů s 2-furonitrilem poskytla po izolaci produkt **3i** v poměrně vysokém výtěžku 79 % (vstup 1). V případě použitých thiofenkarbonitrilů došlo ke vzniku fenanthridinů **3j** a **3k** v nižším výtěžku. Produkt **3j** byl izolován ve výtěžku 62 % (vstup 2) a změnou polohy nitrilové skupiny vznikl produkt **3k** ve výtěžku pouze 48 % (vstup 3). Dalším vyzkoušeným nitrilem byl cyklohexankarbonitril, avšak při této reakci nedošlo ke vzniku očekávaného fenanthridinu **3l** (vstup 4). Poslední reakcí provedenou v rámci této práce byla reakce bifenylenů s 2*R*-tetrahydrofuran-2-karbonitrilem. Při ní vznikl fenanthridin **3m** ve výtěžku 20 % (vstup 5).

Schéma 4.2



Tabulka 2. Reakce s ostatními nitrily

Vstup	Nitril	Produkt	3	Výtěžek (%)
1			3i	79
2			3j	62
3			3k	48
4			3l	-
5			3m	20

5. Experimentální část

Obecné metody

Veškeré reaktanty pocházejí z komerčně dostupných zdrojů. Byly použity bez dalšího čištění kromě THF, který byl destilován ze směsi sodík benzofenon. ^1H a ^{13}C NMR spektra byly naměřeny na přístroji Varian UNITY 400 (^1H při 400 MHz, ^{13}C při 75 MHz) a Varian UNITY 300 (^1H při 300 MHz, ^{13}C při 75 MHz). Jako rozpouštědel bylo při měření použito CDCl_3 při 25 °C. IČ spektra byla měřena na spektroskopu FTIR Nicolet Svatat Drift KBr. K chromatografii byl použit Fluka 60 silikagel. TLC bylo vyvíjeno na hliníkových destičkách s vrstvou silikagelu 60F₂₅₄ (Merck). Veškeré reakce bifenylenů s nitrily byly prováděny pod argonovou atmosférou. Reakce prováděné pod mikrovlnným zářením byly provedeny v mikrovlnném reaktoru Biotage Initiator.

Obecný postup reakce nitrilů s bifenylenem.

Do vialky (2 ml) bylo umístěno $\text{Rh}(\text{cod})_2\text{BF}_4$ (8.1 mg, 0.02 mmol), dppe (8.0 mg, 0.02 mmol) a bifenylen (30.4 mg, 0.2 mmol). Poté byly přidány nitrily. Pevné nitrily byly naváženy (2 mmol) a rozpuštěny v THF (1ml). Kapalné nitrily byly do reakce přidávány buď v nadbytku (1.5 ml), nebo byly naváženy (2 mmol) a rozpuštěny v THF (1 ml). Reakční směs byla zahřívána buď v mikrovlnném reaktoru, nebo na olejové lázni (190 °C). Po skončení reakce byl přebytečný nitril oddestilován za sníženého tlaku na límcovce nebo byl odpařen na vakuové odparce. K odparku byl přidán toluen a celá směs byla znovu odpařena, aby došlo k odstranění posledních zbytků nitrilu. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu poskytla kýžený produkt.

6-(4-Methoxyfenyl)fenanthridin (3a).

Reakce byla provedena s 4-methoxybenzonitrilem (266 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Poté byl přebytečný nitril oddestilován za sníženého tlaku na límcovce. Nejprve byla provedena kolonová chromatografie na silikagelu (3/1 hexan/dichlormethan), jež vedla k částečnému odstranění nitrilu a následná kolonová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) vedla k zisku znečištěného produktu. Chromatografický postup byl zopakován a vedl k zisku 11 mg (19 %) produktu ve formě pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 3H), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.59-7.79 (m, 3H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.72-7.90 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 55.44, 113.9 (4C), 121.90, 122.22, 123.63, 125.30, 126.80, 127.11, 128.85, 129.04, 130.06, 130.60, 131.24 (2C), 133.58, 160.23, 160.83; IČ (KBr) ν 1030, 1171, 1251, 1287, 1356, 1461, 1512, 1562, 1607, 2839, 2971, 3063 cm^{-1} .

6-(4-Tolyl)fenanthridin (3b).

Reakce byla provedena s 4-tolunitrilem (234 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Poté byl přebytečný nitril oddestilován za sníženého tlaku na límcovce. Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) vedla k zisku 18 mg (34 %) produktu ve formě pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.49 (s, 3H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.58-7.79 (m, 5H), 7.82-7.88 (m, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.37, 121.89, 122.14, 123.66, 125.31, 126.76, 127.01, 128.75, 128.95, 129.06 (2C), 129.66 (2C), 130.31, 130.42, 133.42, 136.91, 138.55, 143.85, 161.29; IČ (KBr) ν 1326, 1359, 1461, 1482, 1559, 1583, 1607, 2923, 3025, 3066 cm^{-1} .

6-(4-Bromfenyl)fenanthridin (3c).

Reakce byla provedena s 4-brombenzonitrilem (364 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Nedošlo ke vzniku produktu a nazpět byly získány reaktanty.

6-(4-Chlorfenyl)fenanthridin (3d).

Reakce proběhla s 4-chlorbenzonitrilem (274 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Přebytečný nitril byl poté oddestilován za sníženého tlaku pomocí límcovky. Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) poskytla 23 mg (40 %) produktu ve formě pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.72 (m, 4H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.86 (dt, $J = 6.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); IČ (KBr) ν 1332, 1356, 1443, 1455, 1485, 1568, 1580, 1610, 1820, 1951, 3016, 3060, 3386, 3491 cm^{-1} .

6-(4-Triflormethylfenyl)fenanthridin (3e).

Reakce proběhla s 4-triflormethylbenzonitrilem (342 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Poté byl přebytečný nitril oddestilován za sníženého tlaku na límcovce. Kolonová chromatografie na silikagelu (10/1 hexan/EtOAc) vedla k zisku 47 mg (73 %) produktu ve formě pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (apt, $J = 9$ Hz, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.82-7.90 (m, 5H), 8.02 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 121.99, 122.38, 123.83, 124.20, 124.78, 125.42, 127.38 (3C), 128.30, 129.20, 130.16 (2C), 130.51, 131.15, 133.50, 143.17, 143.51, 159.64; Některé signály jsou málo intenzivní a zatím se je nepodařilo nalézt. Spektra jsou ve fázi měření a nebyla dosud zpracována.

IČ (KBr) v 1018, 1086, 1114, 1168, 1326, 1404, 1464, 1562, 1610, 1930, 3043, 3066 cm^{-1} .

Methylester kyseliny 4-(Fenanthridin-6-yl) benzoové (3f).

Reakce byla provedena s methylesterem kyseliny 4-kyanobenzoové (322 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Poté byl přebytečný nitril oddestilován za sníženého tlaku na límcovce. Kolonová chromatografie na silikagelu (chloroform) vedla k oddělení nitrilu z reakční směsi. Poté byla provedena kolonová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc), která vedla k zisku 42 mg (70 %) produktu ve formě pevné látky.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.99 (s, 3H), 7.58-7.67 (m, 1H), 7.68-7.91 (m, 3H), 7.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 8.63 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 8.4$, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 52.22, 121.95, 122.29, 123.78, 124.82, 127.28 (2C), 128.41, 128.94, 129.67 (2C), 129.84 (2C) 130.25, 130.28, 130.43, 130.78, 143.48, 144.01, 160.04, 166.80; IČ (KBr) v 1108, 1278, 1428, 1458, 1607, 1721, 2950, 3066 cm^{-1} .

6-(2-Chlorfenyl)fenanthridin (3g).

Reakce byla provedena s 2-chlorbenzonitrilem (275 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Reakce neproběhla.

6-(3-Chlorfenyl)fenanthridin (3h).

Reakce proběhla s 3-chlorbenzonitrilem (274 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Přebytečný nitril byl oddestilován za sníženého tlaku. Kolonová chromatografie na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) poskytla 36 mg (62 %) produktu ve pevné látce.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48-7.55 (m, 2H), 7.58-7.82 (m, 5H), 7.83-7.92 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 121.97, 122.30, 123.81, 124.90, 127.25, 127.33, 127.95, 128.48, 128.88, 128.99, 129.66, 129.82, 130.29, 130.79, 133.47, 134.45, 141.37, 143.52, 159.63; IČ (KBr) ν 1326, 1356, 1425, 1482, 1568, 1610, 3060 cm^{-1} .

6-(Furan-2-yl)fenanthridin (3i).

Reakce byla provedena s 2-furankarbonitrilem (175 μl , 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Po skončení reakce byl přebytečný nitril odpařen na vakuové odparce. K odparku byl přidán toluen a celá směs byla znovu odpařena, aby došlo k odstranění posledních zbytků nitrilu. Kolonová chromatografie odparku na silikagelu (5/1 hexan/EtOAc) vedla k zisku 39 mg (79 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (dd, J = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 3H), 7.82-7.88 (m, 1H), 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.1, 3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 111.67, 113.39, 121.86, 122.18, 123.60, 124.08, 127.08, 127.29, 127.46, 127.76, 128.54, 128.82, 130.22, 130.51, 133.57, 143.65, 143.99; IČ (KBr) ν 1015, 1171, 1320, 1347, 1482, 1712, 3066 cm^{-1} .

6-(Thiofen-2-yl)fenanthridin (3j).

Reakce proběhla s 2-thiofenarbonitrilem (186 μl , 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 °C po dobu 1 hodiny. Poté byl přebytečný nitril odpařen na vakuové odparce. K odparku byl přidán toluen a celá směs byla znovu odpařena, aby došlo k odstranění posledních zbytků nitrilu. Kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/toluen) vedla k oddělení nezreagovaného bifenylnu a nitrilu. Následnou kolonovou chromatografií (1/1 hexan/EtOAc) bylo získáno 32 mg (62 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.26 (dd, $J = 5.1, 3.6$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.64-7.78 (m, 4H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 121.86, 122.31, 123.50, 124.75, 127.01, 127.32, 127.41, 127.91, 128.12, 128.86, 129.24, 130.19, 130.61, 133.61, 142.40, 143.66, 154.01; IČ (KBr) ν 1233, 1317, 1362, 1428, 1485, 1565, 3063 cm^{-1} .

6-(Thiofen-3-yl)fenanthridin (3k).

Reakce byla provedena s 3-thiofenkarbonitrilem (182 μl , 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 $^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Poté došlo k odpaření přebytečného nitrilu na vakuové odparce. K odparku byl přidán toluen a celá směs byla znovu odpařena, aby došlo k odstranění posledních zbytků nitrilu. Kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/toluen) vedla k oddělení nezreagovaného bifenyleny a nitrilu z reakční směsi. Poté následovala kolonová chromatografie (5/1 hexan/EtOAc) a bylo získáno 25 mg (48 %) produktu ve formě oleje.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 6$ Hz, 0 Hz, 1H), 7.63-7.82 (m, 4H), 7.84-7.89 (m, 1H), 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 6$ Hz, 0 Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 121.91, 122.20, 123.67, 125.34, 125.78, 126.61, 126.98, 127.32, 128.50, 128.89, 129.26, 130.00, 130.73, 133.45, 141.73, 143.48, 156.40; IČ (KBr) ν 1311, 1407, 1482, 1562, 1580, 3069 cm^{-1} .

6-Cyklohexylfenanthridin (3l).

Reakce proběhla s cyklohexankarbonitrilem (1.5 ml). Reakční směs byla zahřívána na 180 $^\circ\text{C}$ na olejové lázni po dobu 1 hodiny. Poté bylo změřeno NMR spektrum a bylo zjištěno, že k reakci nedošlo. Směs tedy byla zahřívána přes noc. Avšak ani po celonočním zahřívání reakce neproběhla.

6-(2R-Tetrahydrofuran-2-yl)fenanthridin (3m).

Reakce proběhla s 2R-tetrahydrofuran-2-karbonitrilem (194 mg, 2 mmol). Reakční směs byla zahřívána v mikrovlnném reaktoru na 190 $^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Přebytečný nitril byl odpařen pomocí vakuové odparky. Kolonová chromatografie na silikagelu (1/1 hexan/dichlormethan) oddělila nezreagovaný bifenylen a nitril. Poté bylo pomocí další kolonové chromatografie (1/1 hexan/EtOAc) získáno 27 mg křídového produktu ve formě

pevné látky. Avšak na základě NMR spekter bylo zjištěno, že daný produkt není čistý, a proto byla provedena další kolonová chromatografie na silikagelu (2/1 hexan/EtOAc), která vedla k zisku 10 mg (20 %) produktu v pevném stavu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.15-2.20 (m, 2H), 4.06-4.11 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H), 5.78 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.64-7.74 (m, 3H), δ 7.83 (apt, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 25.99, 30.24, 69.06, 79.52, 121.85, 122.39, 124.10, 124.63, 126.60, 127.02, 128.28, 128.71, 130.14, 130.54, 133.37, 159.42. Jeden kvartérní uhlík je překryt jinými signály. Spektra jsou ve fázi měření a nebyla dosud zpracována.

IČ (KBr) v 1063, 1156, 1305, 1443, 1455, 1482, 1586, 1607, 2881, 2929, 2968, 2980, 3078 cm^{-1} .

6. Shrnutí

1. Byl vyzkoušen nový katalytický systém.
2. Reakce proběhly jak s aromatickými, tak s heterocyklickými nitrily.
3. Uvedená metoda umožňuje rychlou přípravu substituovaných fenanthridinů.

7. Literatura

1. (a) Schore, N. E. *Chem Rev.* **1988**, 88, 1081-1119. (b) Boennemann, H.; Brijoux, W. *Adv. Het. Chem.* **1990**, 48, 177-222. (c) Dzhemilev, U. M.; Selimov, F. A.; Tolstikov, G. A. *ARKIVOC* **2001**, ix, 85-116. (d) Varela, J. A.; Saa, C. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3787-3802. (e) Chopade, P. R.; Louie, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2307-2327. (f) Maryanoff, B. E.; Zhang, H.-C. *ARKIVOC* **2007**, xii, 7-35.
2. (a) Vollhardt, K. P. C.; Bergmann, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 4496-4498. (b) Earl, R. A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6691-6693. (c) Earl, R. A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 105, 4786-4790.
3. Heller, B.; Sundermann, B.; Fisher, C.; You, J.; Chen, W.; Drexler, H.-L.; Knochel, P.; Borath, W.; Futnov, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9221-9225.
4. Groth, U.; Huhn, T.; Kesenheimer, C.; Kalogerakis, A. *Synlett* **2005**, 1758-1760.
5. Tanaka, K.; Suzuki, N.; Nishida, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3917-3922.
6. Yamamoto, Y.; Kinpara, K.; Saigoku, T.; Takagishi, H.; Okuda, S.; Nishiyama, H.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 605-613.
7. (a) McCormick, M. M.; Dugong, H. A.; Zuo, G.; Louie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 5030-5031. (b) Tekavec, T. N.; Zuo, G.; Simon, K.; Louie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 71, 5834-5836.
8. (a) Takahashi, T.; Tsai, F.-Y.; Kotori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4994-4995. (b) Takahashi, T.; Tsai, F.-Y.; Li, Y.; Wang, H.; Kondo, Y.; Yamazaki, M.; Nakajima, K.; Kotori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5059-5067.
9. (a) Suzuki, D.; Tanaka, R.; Urabe, H.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3518-3519. (b) Tanaka, R.; Yuza, A.; Watai, Y.; Suzuki, D.; Takayama, Y.; Sato, F.; Urabe, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7774-7780.
10. Boennemann, H.; Brinkmann, R. *Synthesis* **1975**, 600-602.
11. (a) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12147-12148. (b) Varela, J. A.; Castedo, L.; Maestro, M.; Mahía, J.; Saá, C. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 5203-5213.
12. Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **1997**, 2141-2143.
13. Yamamoto, Y.; Ogama, R.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6189-6190.
14. Chelucci, G.; Farloni, M.; Giacomelli, G. *Synthesis* **1990**, 1121-1122.
15. Saá, C.; Crolls, D. D.; Hsu, G.; Vollhardt, K. P. C. *Synlett* **1994**, 487-488.

-
16. Geiger, R. E.; Lalonde, M.; Stoller, H.; Schleich, K. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1274-1282.
 17. Parnell, C. A.; Vollhardt, K. P. C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5791-5796.
 18. Korotvička, A.; Císařová I.; Roithová, J.; Katora, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4200-4207.
 19. Edelbach, L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **1999**, *18*, 4660-4668.
 20. Shibata, T.; Nishizawa, G.; Endo, K. *Synlett* **2008**, 765-768.
 21. Iverson, C. N.; Jones, W.D. *Organometallics* **2001**, *20*, 5745-5750.
 22. Edelbach, L.; Lachicotte, R. J.; Jones, W. D. *Organometallics* **1999**, *18*, 4040-4049.

8. Seznam použitých zkratk

cod	cyklooktadien
L	blíže neurčený ligand
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
dppf	1,2-bis(difenylfosfino)ferocen
dppb	1,2-bis(difenylfosfino)butan
CDCl ₃	deuterovaný chloroform
EtOAc	ethyl-acetát
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografie na tenké vrstvě
IČ	infračervená spektroskopie
NMR	nukleární magnetické rezonance
apt	případný triplet (apparent triplet)
s	singlet
d	dublet
dd	dublet dubletu
m	multiplet
t	triplet

9. Poděkování

Chtěla bych poděkovat svému školiteli Prof. RNDr. Martinu Kotorovi, CSc. za pomoc, rady a velmi vlídný přístup při vypracování této bakalářské práce. Dále bych ráda poděkovala Mgr. Aleši Korotvičkovi za chápavost, vstřícný přístup ke všem mým dotazům a poznámkám a zejména za měření a pomoc při výpisu NMR spekter. Chtěla bych poděkovat také Mgr. Martinu Poprovi za měření IČ spekter a RNDr. Simoně Hybelbauerové, Ph.D. za měření NMR spekter. V neposlední řadě bych chtěla poděkovat celému kolektivu laboratoře č. 142 a č. 18 za příjemné pracovní prostředí. Závěrem bych velmi ráda poděkovala Kristýně Kolské za její podporu a pomoc při bakalářském zápolení.